

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

THIS PAGE BLANK (USPTO)

THIS PAGE BLANK (USPTO)

PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro



INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : A61K 33/32, 33/30, 33/06, 31/195		A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 98/00148
			(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 8. Januar 1998 (08.01.98)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/CH97/00252			(81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, HU, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, ZW, ARIPO Patent (GH, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
(22) Internationales Anmeldedatum: 25. Juni 1997 (25.06.97)			
(30) Prioritätsdaten: 96110445.2 28. Juni 1996 (28.06.96) EP			
(34) Länder für die die regionale oder internationale Anmeldung eingereicht worden ist: DE usw.			
(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): IPR-INSTITUTE FOR PHARMACEUTICAL RESEARCH AG [CH/CH]; Lörracherstrasse 50, CH-4125 Riehen (CH).			
(72) Erfinder; und			
(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): MEYER, Hans [CH/CH]; Bäumlweg 18, CH-4125 Riehen (CH).			
(74) Anwalt: GOTH, Helmut; Erlensträsschen 63, CH-4125 Riehen (CH).			Veröffentlicht Mit internationalem Recherchenbericht.
(54) Title: DRUG PREPARATIONS, CONTAINING CREATINE WITH AT LEAST ONE SALT OF CALCIUM, MAGNESIUM, MANGANESE OR ZINC			
(54) Bezeichnung: ARZNEIMITTELZUBEREITUNGEN, ENTHALTEND KREATIN MIT MINDESTENS EINEM SALZ VON CALCIUM, MAGNESIUM, MANGAN ODER ZINK			
(57) Abstract <p>The invention relates to creatine in conjunction with at least one salt from the group of calcium, magnesium, manganese or zinc. Said creatine is suitable for therapeutic construction of the muscle mass with appropriate improvement of muscular functions and stamina, reduction in the recovery phase after physical strain and for a positive change in the ratio of the fat body mass to lean body mass. Said drug preparations are also suitable as a synthesis compound or for preliminary treatment in heart operations, for treatment of heart complaints, respiratory deficiencies, emphysemas, after operations or generally to eliminate states of deficiency and for substitution in periods of increased requirement, and for deficiency of nutrition, for fibromyalgia or for different types of myopathy and cachectic states.</p>			
(57) Zusammenfassung <p>Kreatin in Kombination mit mindestens einem Salz eines Metalls aus der Gruppe Calcium, Magnesium, Mangan oder Zink eignet sich zum therapeutischen Aufbau der Muskelmasse mit entsprechender Verbesserung der Muskelfunktionen und der Ausdauerfähigkeit, Verkürzung der Erholungsphase nach physischer Belastung sowie zur positiven Veränderung des Magermasse-/Fettmasse-Verhältnisses. Ebenfalls eignen sich diese Arzneimittelzubereitungen als Aufbaupräparat oder zur Vorbehandlung bei Herzoperationen, bei der Behandlung von Herzbeschwerden, Atrnungsinsuffizienzen, Emphysemen, nach Operationen oder generell zur Behebung von Mangelzuständen und zur Substitution in Zeiten erhöhten Bedarfes sowie bei Unterernährung, bei Fibromyalgien oder bei verschiedenen Typen von Myopathien und kachektischen Zuständen.</p>			

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bozen-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

Beschreibung

ARZNEIMITTELSZUBEREITUNGEN, ENTHALTEND KREATIN MIT MINDESTENS EINEM SALZ VON CALCIUM, MAGNESIUM, MANGAN ODER ZINK

- 5 Die Erfindung betrifft Arzneimittelzubereitungen, enthaltend Kreatin in Kombination mit mindestens einem Salz eines Metalls aus der Gruppe Calcium, Magnesium, Mangan oder Zink und physiologisch verträgliche Hilfsstoffe.

10 Kreatin [N-Amidinosarkosin; N-Carbamimidoyl-N-methylglycin; N-(Aminoimino-methyl)-N-methylglycin] ist eine natürliche, vorwiegend im Muskelgewebe der Wirbeltiere vorkommende Substanz. Geringe Mengen sind im Blut und Gehirn enthalten.

15 Im Muskel liegt der grössere Teil von Kreatin als Kreatinphosphat vor. Kreatinphosphat spielt im Muskel als Energiespeicher eine wichtige Rolle. Im arbeitenden Muskel entsteht Kreatinphosphat und Adenosindiphosphat (ADP) unter Einfluss des Enzyms Kreatinkinase Adenosintriphosphat (ATP) und Kreatin. Bei ruhendem Muskel verläuft die Reaktion in umgekehrter Richtung. Intensive Muskelkontraktionen führen zur Erschöpfung der Kreatinphosphat-Depots und damit zu
20 den bekannten Ermüdungszuständen.

Kreatin wird nicht im Muskel synthetisiert; es wird über die Blutbahn, teils nach Synthese in der Leber und Pankreas und Rückresorption in der Niere, teils nach Nahrungsaufnahme, in den Muskel transportiert. Kreatin wird als Kreatinin über
25 die Niere ausgeschieden. Die Ausscheidung von Kreatin als Kreatinin beträgt bei normalem Körpergewicht 0,2 bis 2 g pro Tag und ist abhängig von der physischen Belastung. Bei körperlicher Arbeit steigt der Kreatiningehalt im Urin stark an, was auf den erhöhten Bedarf an Kreatin hinweist. Eine Substitution von Kreatin zur Wiederherstellung der Energiedepots während der Erholungsphase ist deshalb
30 angezeigt.

In diversen Publikationen und Patentschriften wurde Kreatin, seine physiologischen Vorstufen und auch die Metaboliten als mitverantwortliche Substanzen

beim Aufbau der Muskelmasse und damit der physischen Leistungsfähigkeit beschrieben.

5 So wird zum Beispiel in der deutschen Patentschrift DE-A 1'692'506 ein wachstumsförderndes Futtermittel, gekennzeichnet durch einen Gehalt an Phosphokreatinin, beansprucht. US-A 3'539'625 beschreibt diverse Salze von Phosphokreatin zur Behandlung von Müdigkeit. In der EP 199'117 wird Phosphokreatin als wirksamer Bestandteil in einer parenteralen Zubereitung für den Schutz des Myokardiums während Herzoperationen beansprucht, und in der EP 222'257 wird
10 Phosphokreatin und seine Arzneimittelzubereitungen für die Behandlung von Herzkrankheiten unter Schutz gestellt.

In der Patentschrift WO 94/02127 werden verschiedene Studien offenbart, die belegen, dass Kreatin keine therapeutische Wirkung hat. Ein leicht erhöhter
15 Blutspiegel kann zwar erzielt werden, jedoch keine messbare Zunahme von Kreatin im Muskel. Dieser Befund wird darauf zurückgeführt, dass die zugeführte Menge Kreatin zu gering war. Aus diesem Grunde werden in der Patentschrift WO 94/02127 Arzneimittelzubereitungen mit Kreatin zur Verbesserung der Muskelleistung von Säugetieren beansprucht, die als tägliche Dosis mindestens 15 g Kreatin, oder 0,2 bis 0,4 g pro Kilo Körpergewicht, enthalten. Die Arzneimittelzubereitungen können zusätzlich konventionelle Nahrungsbestandteile wie Fette, Kohlenhydrate, weitere Aminosäuren, Elektrolyte, Spurenelemente und Vitamine enthalten. Die hohen täglichen Dosen an Kreatin sollten gemäss WO 94/02127 dazu
20 dienen, durch einen deutlich erhöhten Blutspiegel, die vermehrte Aufnahme von Kreatin in das Muskelgewebe zu ermöglichen und dadurch die Muskelleistung zu verbessern, muskuläre Ermüdungserscheinungen zu verhindern bzw. zu reduzieren und die Erholungsphase zu verkürzen. Auch können die hohen Dosen Kreatin zur Vorbehandlung bei Herzoperationen, bei der Behandlung von Herzbeschwerden, Atmungsinsuffizienzen, Emphysemen, nach Operationen oder generell bei Unterernährung, bei Fibromyalgien oder bei verschiedenen Typen von
25 30 Myopathien eingesetzt werden.

Es wurde nun gefunden, dass bei Verwendung von Kreatin in Kombination mit mindestens einem Salz eines Metalls aus der Gruppe Calcium, Magnesium, Mangan oder Zink, die Kreatindosis wesentlich reduziert werden kann, ohne dass die eben beschriebenen positiven Effekte negativ beeinflusst werden. Somit werden

5 durch Kreatin in Kombination mit mindestens einem Salz eines Metalls aus der Gruppe Calcium, Magnesium, Mangan oder Zink die gleichen Wirkungen erzielt wie in der Patentschrift WO 94/02127 beschrieben, jedoch mit dem Vorteil, dass durch die erheblich geringere Dosierung von Kreatin die Nieren durch eine niedrigere Kreatinin-Ausscheidung weniger belastet werden.

10

Die Erfindung betrifft somit Arzneimittelzubereitungen, enthaltend Kreatin in Kombination mit mindestens einem Salz eines Metalls aus der Gruppe Calcium, Magnesium, Mangan oder Zink und physiologisch inerte Hilfsstoffe.

15 Unter einem Salz eines Metalls aus der Gruppe Calcium, Magnesium, Mangan oder Zink sind Salze mit anorganischen oder organischen Säuren zu verstehen.

Geeignete anorganische Säuren sind zum Beispiel Salzsäure, Schwefelsäure und Phosphorsäure.

20

Zu den geeigneten organischen Säuren gehören zum Beispiel aliphatische und aromatische Carbonsäuren. Besonders geeignet sind zum Beispiel Essigsäure, Citronensäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Weinsäure, insbesondere Glycerinphosphorsäure und dgl. Ebenfalls geeignet sind zur Salzbildung befähigte Amino-

25 nosäuren.

Bevorzugte Salze eines Metalls aus der Gruppe Calcium, Magnesium, Mangan oder Zink sind beispielsweise Zinkacetat, Magnesiumacetat, Manganacetat, Calciumglycerophosphat, Magnesiumglycerophosphat, Calciumcitrat und Ma-

30 gnesiumcitrat.

Bevorzugt enthalten die Arzneimittelzubereitungen Kreatin in Kombination mit einem oder mehreren Salzen eines Metalls aus der Gruppe Calcium, Magnesium, Mangan oder Zink.

- 5 Eine Arzneimittelzubereitung, enthaltenden 1'000 mg Kreatin, kann ein Salz aus der Gruppe aus der Gruppe der zweiwertigen Metalle Calcium, Magnesium, Mangan oder Zink in folgenden Mengen enthalten:

	im Bereich von	bevorzugt
Calcium:	50 - 800 mg	100 - 400 mg
10 Magnesium:	10 - 400 mg	20 - 200 mg
Mangan	0,05 - 4 mg	0,1 - 2 mg
Zink	0,05 - 40 mg	0,1 - 20 mg

- Die erfindungsgemässen Arzneimittelzubereitungen können zusätzlich andere
- 15 Wirkstoffe oder sonstige wichtige Substanzen wie Fette, Kohlenhydrate, Vitamine, weitere Elektrolyte und Spurenelemente, Aminosäuren, Peptide, Proteine und sonstiges enthalten. Der Gehalt dieser Stoffe kann in einem breiten Bereich variieren und beispielsweise 1 bis 50 Gewichtsprozent der Zubereitung betragen.
- 20 Die Erfindung betrifft desweiteren die Verwendung von Kreatin in Kombination mit mindestens einem Salz eines Metalls aus der Gruppe Calcium, Magnesium, Mangan oder Zink bei entsprechenden Mangelzuständen oder in Zeiten erhöhten Bedarfs als Aufbaustoffe oder therapeutische Wirkstoffe zur Entwicklung, respektive Wiederherstellung der Muskelmasse und damit verbesserter Muskel- und Aus-
- 25 dauerleistung, zur Verkürzung der Erholungsphasen nach physischer Belastung sowie zum Abbau von Körperfettdepots. Ebenfalls kann Kreatin in Kombination mit mindestens einem Salz eines Metalls aus der Gruppe Calcium, Magnesium, Mangan oder Zink zur Vorbehandlung bei Herzoperationen, bei der Behandlung von Herzbeschwerden, Atmungsinsuffizienzen, Emphysemen, nach Operationen
- 30 oder generell bei Unterernährung, bei Fibromyalgien oder bei verschiedenen Typen von Myopathien und kachektischen Zuständen eingesetzt werden.

Die beschriebenen physiologischen Effekte der vorliegenden Erfindung werden bei einem Erwachsenen von 70 - 80 kg erreicht, wenn das Kreatin in einer Dosierung von 50 mg bis 10 g pro Tag appliziert wird. Ein bevorzugter Dosierungsbereich liegt zwischen 50 mg und 5 g Kreatin pro Tag. Besonders bevorzugt ist eine
5 Dosierung von 1 g bis 3 g pro Tag. Die Dosierung kann in einer einzigen oder in zwei bis drei Applikationen pro Tag erfolgen.

Kreatin in Kombination mit mindestens einem Salz eines Metalls aus der Gruppe Calcium, Magnesium, Mangan oder Zink eignet sich zur Einarbeitung in alle für
10 die genannten Anwendungsgebiete oder Indikationen oder Indikationsgruppen geeigneten üblichen Darreichungsformen. Solche Darreichungsformen sind beispielsweise im Magensaft zerfallende Tabletten, Dragées, Kapseln oder andere feste Arzneimittelzubereitungen, ein- oder mehrschichtige feste Arzneimittelzubereitungen, die eine verzögerte oder stufenweise Wirkstofffreisetzung gewährleisten,
15 Pellets in Kapseln oder gepresst mit sofortiger oder verzögerter Freisetzung, magensaftresistente feste Arzneimittelzubereitungen, Lösungen oder Suspensionen der Wirksubstanzen in Weichgelatinekapseln oder nach speziellen Methoden versiegelten Hartgelatinekapseln oder andere Umhüllungen, in Wasser oder anderen Getränken lösliche oder suspendierbare Formen, wie zum Beispiel Brausetabletten, Brausegranulate, Lösungstabletten und Lösungsgranulate, flüssige
20 Arzneimittelzubereitungen wie Tropfen oder Sirupe zur Einnahme als Konzentrat oder verdünnt in Wasser oder anderen Getränken, Zubereitungen zur transdermalen Applikation, wie z.B. Pflaster, Gele, Crèmes und Salben, die einen Carrier enthalten, flüssige Darreichungsformen zur Injektion und Infusion, Suppositorien
25 zur rektalen Applikation.

Bevorzugt sind feste Verabreichungsformen wie Tabletten, Dragées, Kapseln, Brausetabletten, Granulate oder Suppositorien, flüssige Zubereitungen wie Lösungen oder Suspensionen sowie halbfeste Formen wie Pasten.

30

Die Erfindung betrifft ebenfalls ein Verfahren zur Herstellung der Arzneimittelzubereitungen, welches dadurch gekennzeichnet ist, dass man eine wirksame Menge von Kreatin in Kombination mit mindestens einem Salz eines Metalls aus der

Gruppe Calcium, Magnesium, Mangan oder Zink zusammen mit einem physiologisch verträglichen Hilfsstoff und gegebenenfalls mit einem anderen Wirkstoff oder mit anderen wichtigen Substanzen wie Fette, Kohlenhydrate, Vitamine, weitere Elektrolyte und Spurenelemente, Aminosäuren, Peptide oder Proteine, in an
5 sich bekannter Weise mischt und durch Verpressen, Granulieren, Abfüllen in Kapseln oder Versetzen mit Salbengrundlagen in eine der Anwendung gerechte Darreichungsform bringt.

Bei der Herstellung der Arzneimittelzubereitungen können konventionelle Misch-,
10 Granulier-, Dragier-, Lösungs- oder Lyophilisierungsverfahren zur Anwendung kommen.

Arzneimittelzubereitungen zur oralen Anwendung werden beispielsweise erhalten, indem man den Wirkstoff mit festen Trägerstoffen kombiniert, das erhaltene Ge-
15 misch gegebenenfalls granuliert, und das Gemisch oder Granulat, falls gewünscht oder notwendig, nach Zugabe geeigneter Hilfsstoffe zu Tabletten oder Dragée-Kernen verarbeitet.

Geeignete Trägerstoffe sind insbesondere Füllstoffe, wie Zucker, zum Beispiel
20 Lactose, Saccharose, Mannit oder Sorbit, Cellulosepräparate und/oder Calciumphosphate, zum Beispiel Tricalciumphosphat oder Calciumhydrogenphosphat, ferner Bindemittel, wie Stärkekleister unter Verwendung von zum Beispiel Mais-, Weizen-, Reis- oder Kartoffelstärke, Gelatine, Traganth, Methylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose, Natriumcarboxymethylcellulose und/oder Polyvinylpyrrolidon, und/oder, wenn erwünscht, Sprengmittel, wie die obengenannten Stärken,
25 ferner Carboxymethylstärke, quervernetztes Polyvinylpyrrolidon, Agar, Alginsäure oder ein Salz davon, wie Natriumalginat. Als Hilfsmittel eignen sich in erster Linie Fließregulier- und Schmiermittel, zum Beispiel Kieselsäure, Siliziumdioxid, Talk, Stearinsäure oder Salze davon, wie Magnesium- oder Calciumstearat, und/oder
30 Polyethylenglykol.

Weitere, oral anwendbare Arzneimittelzubereitungen sind Steckkapseln aus Gelatine, sowie weiche, geschlossene Kapseln aus Gelatine und einem Weichma-

cher, wie Glycerin oder Sorbitol. Die Steckkapseln können den Wirkstoff in Form eines Granulats, zum Beispiel im Gemisch mit Füllstoffen, wie Lactose, Bindemitteln, wie Stärken, und/oder Gleitmitteln, wie Talk oder Magnesiumstearat, und gegebenenfalls Stabilisatoren enthalten. In weichen Kapseln ist der Wirkstoff vorzugsweise in geeigneten Flüssigkeiten, wie fetten Ölen, Paraffinöl oder flüssigen Polyethylenglykolen, gelöst oder suspendiert, wobei ebenfalls Stabilisatoren zugefügt sein können.

In einer bevorzugten Ausführungsform werden natürliche Aminosäuregemische, wie beispielsweise Gelatine, mit Wasser versetzt (anstelle von Wasser kann auch Glycerin oder Sorbitol verwendet werden), danach im Wasserbad bei ca. 70°C erwärmt und ausgewählten Aminosäuren und Aminosäurederivate, wie beispielsweise Kreatin und/oder Carnitin angereichert. Das Gemisch wird eingedampft, bis eine gummiartige Masse entstanden ist. Die Masse wird bei ca. 80°C im Vakuum-Trockenschrank getrocknet und danach pulverisiert. Das Pulver eignet sich als Aminosäuren-Zusatz zur Abfüllung in Kapseln oder zum Verpressen zu Tabletten.

Zur parenteralen Verabreichung eignen sich in erster Linie wässrige Lösungen der beanspruchten Wirkstoffkombinationen in wasserlöslicher Form, ferner Suspensionen, wie entsprechende ölige Injektionssuspensionen, wobei man geeignete lipophile Lösungsmittel oder Vehikel, wie fette Öle, zum Beispiel Sesamöl, oder Fettsäureester, zum Beispiel Ethyloleat oder Triglyceride, verwendet, oder wässrige Injektionssuspensionen, welche viskositätserhöhende Stoffe, zum Beispiel Natriumcarboxymethylcellulose, Sorbit und/oder Dextran und gegebenenfalls auch Stabilisatoren enthalten.

Eine mit natürlichen Aminosäuren und Aminosäurederivaten, wie beispielsweise Kreatin und/oder Carnitin, aufkonzentrierte Gelatine (siehe vorstehend) in Kombination mit einem oder mehreren der oben genannten zweiwertigen Elektrolyte kann in Wasser gelöst und so eine parenterale bzw. intravenöse Injektionslösung hergestellt werden.

Eine typische Zusammensetzung einer Arzneimittelzubereitung kann wie folgt aussehen:

Kreatin:	10 - 90 Gewichtsprozent
Salz:	1 - 50 Gewichtsprozent
5 Hilfsstoffe:	10 - 89 Gewichtsprozent

Die optimale Dosierung der Wirkstoffkombination hängt von der Applikationsanwendung, dem Körpergewicht, Alter und dem individuellen Zustand des Konsumenten oder Patienten ab. Zur oralen, parenteralen oder rektalen Applikation eignen sich vorzugsweise Arzneimittelzubereitungen mit 10 mg bis 9 g (9 g entspricht der Initialdosis) Kreatin in Kombination mit mindestens einem Salz eines Metalls aus der Gruppe Calcium, Magnesium, Mangan oder Zink pro Einheit, die ein- oder mehrmals täglich, je nach Bedarf oder nach Angabe des Arztes, eingenommen werden können.

15 Zur Wirksamkeit von verhältnismässig niedrigen Dosen von Kreatin in Kombination mit mindestens einem Salz eines Metalls aus der Gruppe Calcium, Magnesium, Mangan oder Zink kann folgendes angemerkt werden: In einer orientierenden klinischen placebo-kontrollierten Voruntersuchung wurden an zwei Gruppen physisch aktiven, männlichen Probanden entweder ein Placebo- oder ein Verumpräparat verabreicht. Das Placebopräparat enthielt Zink, Mangan sowie Magnesium in der Form des Acetatsalzes, Cholesterol, Zitronensäure, Lactose, Zucker, Polyvinylpyrrolidon, Polysorbat 80 und Zitronenaroma. Das Verumpräparat enthielt zusätzlich 3,4 g Kreatin·H₂O und 2,0 g Calcium-Glycerophosphat ·2H₂O pro Verabreichungsdosis. Beide Arzneimittelzubereitungen lagen als Granulate, in Sackets verpackt, zum Auflösen oder Suspendieren in Wasser oder sonstigen Getränken vor. Während der ersten Woche erhielten die Probanden in der Verumgruppe dreimal täglich eine Verabreichungsdosis, d.h. insgesamt eine tägliche Dosis von ca. 9 g Kreatin, während man den Probanden der Placebogruppe dreimal täglich das Placebopräparat verabreichte. Anschliessend erhielten die Probanden in der Verumgruppe während 5 Wochen eine Erhaltungsdosis von einmal täglich 1 Sachtet, d.h. insgesamt eine tägliche Dosis von ca. 3 g Kreatin, während

den Probanden in der Placebogruppe während 3 Wochen einmal täglich das Placebopräparat verabreicht wurde.

Unmittelbar vor der Verabreichung der Arzneimittelzubereitungen, sowie nach 2, 4
5 und 6 Wochen (6 Wochen nur bei der Verumgruppe) wurde den Probanden eine Blutprobe entnommen und ein sogenanntes Biagram (ausgewertet mit BIA AKERN/FRESENIUS BC3GERM 1.1) erstellt. Im Blutbild wurden wesentliche Parameter wie Natrium, Kalium, Calcium, Phosphat, Eisen, Bilirubin, Harnsäure, Harnstoff, Kreatinin, Protein total, Albumin, Albumin/Globulin Quotient, GOT,
10 GPT, Gamma-GT, alkalische Phosphatase, Cholinesterase, Laktatdehydrogenase, Amylase, Cholesterin, Triglyzeride, HDL-Cholesterin, Gesamtcholesterin/HDL-Quotient, LDL-Cholesterin und Testosteron bestimmt. Für das Biagram wurden die Werte für Gesamtkörperwasser, Anteile intra- und extrazellulärem Körperwasser, Magermasse, Fettanteil, Körperzellmasse, Magermasse/Fett-Verhältnis, Body
15 Mass Index, sowie die Körperzellmasse bestimmt.

Es zeigte sich nun, dass alle Werte, mit Ausnahme von der Magermasse, der Fettmasse sowie des Magermasse/Fettmasse-Verhältnisses in der Placebogruppe, unverändert oder nahezu unverändert blieben. Hingegen änderten sich die
20 drei erwähnten Parameter in der Verumgruppe deutlich: die Magermasse nahm zu, während die Fettmasse abgebaut wurde, womit sich auch das Magermasse/Fettmasse-Verhältnis veränderte. Die prozentualen Veränderungen sind in den Tabellen 1 bis 3 zusammengefasst. Dieser Befund erstaunt um so mehr, als die Probanden schon vor der Studie in einem Zustand der optimalen Leistungsfähig-
25 keit waren und diesen Zustand bei gleichbleibender Lebensweise noch gesteigert werden konnte.

Tabelle 1

Prozentuale Zunahme der Magermasse (t=0 ist 0%)

Woche	Verum Durchschnitt	Placebo Durchschnitt
0	0 %	0 %
2	+0,68 %	+0,39 %
4	+1,92 %	+0,41 %
6	+2,04 %	----

5 Tabelle 2

Prozentuale Abnahme der Fettmasse (t=0 ist 0%)

Woche	Verum Durchschnitt	Placebo Durchschnitt
0	0 %	0 %
2	-5,28 %	+3,37 %
4	-15,50 %	-3,54 %
6	-15,60 %	----

Tabelle 3

10 Prozentuale Zunahme der Magermasse im Verhältnis zur Fettmasse (t=0 ist 0%)

Woche	Verum Durchschnitt	Placebo Durchschnitt
0	0 %	0 %
2	+6,66 %	+0,44 %
4	+22,76 %	+4,32 %
6	+21,16 %	----

Die vorliegende Erfindung wird durch die folgenden Beispiele weiter veranschaulicht.

5 [Avicel PH 102 (mikrokristalline Cellulose; FMC Corp.), Explotab (Natriumstärkeglykolat; Mendell, Patterson, New York), Syloid 244 (Silicagel; W.R. Grace/Davison Chemical Div., Baltimore), Cutina HR (Wachsgemisch, ethoxylierte Ester; Henkel), Polysorbat 80 (Polyoxyethylensorbitanester; ICI), Kollidon K30 (Polyvinylpyrrolidon oder Polyvidon oder PVP; BASF, U.K.), und Zitronenaroma 74940-10 51 (Gemisch natürlicher Aromen mit Maltodextrin und Zucker; Givaudan, Schweiz) sind Handelsprodukte. Temperaturen sind in Celsiusgraden angegeben.]

Beispiel 1: Feste Lösung von Kreatin und Carnitin

Herstellung einer festen Lösung von Kreatin und Carnitin:

15

Kreatin	15 g
Carnitin	15 g
Gelatine	30 g
Wasser, dest.	500 ml

20

Alle Inhaltstoffe werden in den Rotationsverdampfer (Rotavapor, Büchi) gegeben, bei Stufe 4 im Wasserbad von 70°C gelöst und anschliessend eingedampft, bis eine gummiartige Masse entstanden ist. Die Masse wird in eine Reibschale überführt, im Vakuumtrockenschrank bei etwa 80°C getrocknet und anschliessend 25 zerrieben.

Beispiel 2: Tabletten

Tabletten, enthaltend 100 mg Kreatin·H₂O und 10 mg Mn-Acetat·4H₂O, können wie folgt hergestellt werden:

30

Zusammensetzung für 1 bzw. 1000 Tabletten:

		<u>mg/Tablette</u>	<u>g/1000 Tabl. ten</u>
	Kreatin-H ₂ O	100,0	100,0
	Mn-Acetat-4H ₂ O	10,0	10,0
	Avicel PH 102	17,3	17,3
5	Explotab	10,1	10,1
	Kollidon K30	6,0	6,0
	Syloid 244	0,6	0,6
	Cutina HR	1,0	1,0
		-----	-----
10	Gesamt	145,0	145,0

Kreatin, Mn-Acetat, Avicel und Explotab werden innert 10 Minuten homogen vermischt, durch ein Sieb (710 µm) gerieben und nochmals durchgemischt. Das PVP wird als 20%ige Lösung dazugegeben, die Mischung wird gut durchgerührt und anschliessend durch ein Sieb (710 µm) gerieben. Das feuchte Granulat wird während 5 Stunden bei 45°C im Trockenschrank getrocknet und abermals gesiebt (710 µm). Syloid und Cutina werden homogen vermischt, gesiebt (710 µm) und mit dem trockenen Granulat homogen vermischt. Das fertige Granulat wird zu Tabletten verpresst (Tablettengewicht: 145 mg).

Beispiel 3: Trinkgranulat

Ein Granulat zum Auflösen oder Suspendieren in Wasser oder sonstigen Getränken kann wie folgt hergestellt werden:

Zusammensetzung für 1 Sachet à 15 g Trinkgranulat (= 1 Verabreichungsdosis) bzw. 40 Sachets (=600 g Granulat)

		<u>mg/Sachet</u>	<u>g/40 Sachets</u>
	Zn-Acetat-2H ₂ O	100,6	4,024
	Mn-Acetat-4H ₂ O	44,6	1,784
30	Mg-Ac tat-4H ₂ O	1'763,1	70,524
	Glycerin-Phosphat-2H ₂ O, Ca-Salz	2'000,0	80,000
	Kreatin-H ₂ O	3'400,0	136,000

	Lactose-H ₂ O	611,9	24,476
	Zitronensäure-H ₂ O	1'200,0	48,000
	Zucker (pulveris)	4'800,0	192,000
	Kollidon K 30	412,5	16,500
5	Polysorbat 80	275,0	11,000
	Zitronenaroma 74940-51	392,3	15,692
		-----	-----
	Gesamt	15'000,0	600,000

- 10 Granulierlösung: 82,5 g Isopropanol und 11,0 g Polysorbat 80 werden gemischt. 16,5 g Kollidon K30 wird darin gelöst.

- Wirkstoffgranulat: Zn-Acetat, Mn-Acetat, Mg-Acetat, Ca-Glycerin-Phosphat, Kreatin, Lactose, Zitronensäure und Zucker werden gemäss Rezeptur eingewogen, während 5 Minuten zusammen gemischt, gesiebt (1 mm), dann weitere 5 Minuten
15 gemischt. 110 g Granulierlösung werden unter Mischen in dünnem Strahl dazugegeben, sodass der Ansatz gleichmässig angefeuchtet wird. Die feuchte Mischung wird gesiebt (1 mm) und während 3 Stunden bei 45°C getrocknet. Nach dem Trocknen wird erneut gesiebt (1 mm).

- Trinkgranulat: Das Wirkstoffgranulat wird mit Zitronenaroma homogen vermischt
20 und in Sachets abgefüllt.

Patentansprüche

1. Arzneimittelzubereitungen, enthaltend Kreatin in Kombination mit mindestens einem Salz eines Metalls aus der Gruppe Calcium, Magnesium, Mangan oder Zink und physiologisch verträgliche Hilfsstoffe.
2. Arzneimittelzubereitungen gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Salze mit anorganischen oder organischen Säuren gebildet werden.
3. Arzneimittelzubereitungen gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Salze mit Salzsäure, Schwefelsäure oder Phosphorsäure gebildet werden.
4. Arzneimittelzubereitungen gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Salze mit Essigsäure, Citronensäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Glycerinphosphorsäure oder Weinsäure gebildet werden.
5. Arzneimittelzubereitungen gemäss einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass 10 bis 90 Gewichtsprozent Kreatin enthalten sind.
6. Verwendung einer Arzneimittelzubereitung gemäss einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass eine Dosierung von 50 mg bis 10 g Kreatin pro Tag appliziert wird.
7. Verwendung einer Arzneimittelzubereitung gemäss einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass eine Dosierung von 100 mg bis 5 g Kreatin pro Tag appliziert wird.
8. Verwendung einer Arzneimittelzubereitung gemäss einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass eine Dosierung von 1 g bis 3 g Kreatin pro Tag appliziert wird.

9. Verwendung einer Arzneimittelzubereitung gemäss einem der Ansprüche 1 bis 5 zum Aufbau der Skelettmuskulatur und damit einhergehender Verbesserung der physischen Leistungsfähigkeit und des Ausdauervermögens und somit auch Verkürzung der Erholungsphasen nach körperlicher Belastung, nach postoperativem Muskelschwund, bei Myopathien und kachektischen Zuständen sowie zur positiven Veränderung des Magermasse/Fettmasse-Verhältnisses.
10. Verwendung einer Arzneimittelzubereitung gemäss einem der Ansprüche 1 bis 5 zur Vorbehandlung bei und während Herzoperationen, bei der Behandlung von Herzbeschwerden, Atmungsinsuffizienzen, Emphysemen, nach Operationen oder generell bei Unterernährung oder bei Fibromyalgien.
11. Verwendung einer Arzneimittelzubereitung gemäss einem der Ansprüche 1 bis 5, enthaltend essentielle Nahrungsmittelbestandteile zur Behebung von entsprechenden Mangelzuständen, sowie in Zeiten erhöhten Bedarfs infolge ausserordentlichen physischen Belastungen oder Krankheitszuständen.
12. Verfahren zur Herstellung einer Arzneimittelzubereitung gemäss einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass man Kreatin in Kombination mit mindestens einem Salz eines Metalls aus der Gruppe Calcium, Magnesium, Mangan oder Zink zusammen mit einem physiologisch verträglichen Hilfsstoff und gegebenenfalls mit einem anderen Wirkstoff oder mit anderen wichtigen Substanzen wie Fetten, Kohlenhydraten, Vitaminen, Elektrolyten, Spurenelementen, Aminosäuren, Peptiden oder Proteinen in an sich bekannter Weise mischt und durch Verpressen, Granulieren, Abfüllen in Kapseln oder Versetzen mit Gel- oder Salbengrundlagen zur transdermalen Applikation in eine der Anwendung gerechte Darreichungsform bringt.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/CH 97/00252

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 A61K33/32 A61K33/30 A61K33/06 A61K31/195

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DE 32 21 827 A (DSO PHARMACHIM) 15 December 1983 see abstract	1,2,5
A	--- GORDON A ET AL: "Creatine supplementation in chronic heart failure increases skeletal muscle creatine phosphate and muscle performance" CARDIOVASCULAR RESEARCH, 30 (3). 1995. 413-418., XP002042797 see abstract	1-12
A	--- WO 94 02127 A (HULTMAN ERIC ;HARRIS ROGER C (GB)) 3 February 1994 cited in the application see claims 1-4 -----	1-12

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *G* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

7 October 1997

Date of mailing of the international search report

17.10.97

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Leherte, C

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CH 97/00252

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Remarks: Although claim(s) 6-11 relate(s) to a method of treatment for the human/animal body, the search was carried out and was based on the cited effects of the compound/composition.

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/CH 97/00252

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 3221827 A	15-12-83	AU 562517 B	11-06-87
		AU 1543283 A	15-12-83
		EP 0098975 A	25-01-84
		JP 59062528 A	10-04-84

WO 9402127 A	03-02-94	AU 678559 B	05-06-97
		AU 4594893 A	14-02-94
		CA 2140768 A	03-02-94
		EP 0652748 A	17-05-95
		FI 950302 A	24-01-95
		JP 7509230 T	12-10-95
		NO 950250 A	23-01-95
NZ 254307 A	20-12-96		

INTERNATIONALE RESEARCHENBERICHT

nales Aktenzeichen

PCT/CH 97/00252

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 6 A61K33/32 A61K33/30 A61K33/06 A61K31/195

Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchiertes Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 6 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	DE 32 21 827 A (DSO PHARMACHIM) 15.Dezember 1983 siehe Zusammenfassung	1,2,5
A	--- GORDON A ET AL: "Creatine supplementation in chronic heart failure increases skeletal muscle creatine phosphate and muscle performance" CARDIOVASCULAR RESEARCH, 30 (3). 1995. 413-418., XP002042797 siehe Zusammenfassung	1-12
A	--- WO 94 02127 A (HULTMAN ERIC ;HARRIS ROGER C (GB)) 3.Februar 1994 in der Anmeldung erwähnt siehe Ansprüche 1-4	1-12

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

7. Oktober 1997

Abschließdatum des internationalen Recherchenberichts

17.10.97

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Leherte, C

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

nationales Aktenzeichen

PCT/CH 97/ 00252

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 1 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☒ Ansprüche Nr.
weil Sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
Bemerkung: Obwohl der(die) Anspruch(üche) 6-11
sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen
Körpers bezieht(en), wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich
auf die angeführten Wirkungen der Verbindung/Zusammensetzung.
2. ☐ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen,
daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3. ☐ Ansprüche Nr.
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche der internationalen Anmeldung.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchengebühr gerechtfertigt hätte, hat die Internationale Recherchenbehörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche der internationalen Anmeldung, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☐ Die Zahlung zusätzlicher Gebühren erfolgte ohne Widerspruch.

INTERNATIONALER RESEARCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/CH 97/00252

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
DE 3221827 A	15-12-83	AU 562517 B	11-06-87
		AU 1543283 A	15-12-83
		EP 0098975 A	25-01-84
		JP 59062528 A	10-04-84
<hr/>			
WO 9402127 A	03-02-94	AU 678559 B	05-06-97
		AU 4594893 A	14-02-94
		CA 2140768 A	03-02-94
		EP 0652748 A	17-05-95
		FI 950302 A	24-01-95
		JP 7509230 T	12-10-95
		NO 950250 A	23-01-95
		NZ 254307 A	20-12-96
<hr/>			

THIS PAGE BLANK (USPTO)